

Aus der Universitäts-Hautklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. G. W. KORTING

Klinisch-experimentelle Prüfung
der antiprurituösen Wirkung
verschiedener sympatikomimetischer
bzw. Antihistamin-Wirkung
zeigender Substanzen in Puderform

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Sotiria SERENE geb. MAVROGIANNIDU
aus Piräus - Griechenland

Mainz 1966



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554812_0063

Aus der Universitäts-Hautklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr.G.W. KORTING

Klinisch-experimentelle Prüfung der antiprurituösen Wirkung
verschiedener sympatikomimetischer bzw.Antihistamin-Wirkung
zeigender Substanzen in Puderform

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Sotiria SERENE geb. MAVROGIANNIDU
aus Piräus - Griechenland

Mainz 1966.



Dekan : Professor Dr.DIETHELM

Referent: Priv.-Doz. Dr. G. BREHM

Korreferent: Professor Dr. G.W. KORTING.

INHALTSVERZEICHNIS

A.	Einleitung	Seite 1
B.	Entstehung der Juckempfindung	2
	"Physiologie"	
	a) Beziehung zwischen Schmerzsin- und Juckreizempfindung	2
	b) Protopathische und epikritische Sensibilität	4
	c) Spontaner Juckreiz und juckende Haut	7
	d) Einteilung der für die Leitung von Schmerz und Juckreiz verantwort- lichen Nervenfasern	9
	e) Zur Frage der Juckpunkte	11
	f) Bedeutung des vegetativen Nerven- systems für den Juckreiz	12
	g) Bedeutung des Gefäßsystems für die Juckreizempfindung	13
	h) Axonreflex	14
	i) Innerlich bedingter Pruritus	16a
	j) Zentral bedingter Pruritus	16a
	k) Bedeutung des Histamins für die Entstehung des Juckreizes	17
	l) Mucuna Pruriens, andere Proteinasen und Juckreiz	19
	m) Trypsin, Papain, Bradykinin, Kallikrein und Juckreiz	21
C.	Zur eigenen Methodik	24
	Tabelle I: Gesamtaufstellung der Versuchsergebnisse	27
D.	Mathematisch-statistische Methoden	32
	Tabelle II: Rangtest nach Wilcoxon für unverbundene Stichproben	33
E.	Resultate	38
	Tabelle III: Ergebnisse des Friedman-Tests hinsichtlich der Wirkungszeiten.	38
	Tabelle IV: Ergebnisse des Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben	39

	Streuungsdiagnose	Seite	41
F.	Diskussion der Ergebnisse		42
G.	Zusammenfassung		43
	Literaturverzeichnis		45

A, EINLEITUNG

Der Juckreiz und seine Behandlung sind von großer Bedeutung für die Erkrankungen auf dem Fachgebiet der Dermatologie.

Die experimentelle Erzeugung von Juckreiz zur Prüfung von antiprurituösen Substanzen gab Veranlassung zur Zusammenstellung der bisherigen Kenntnisse über Physiologie und Pathophysiologie des Juckreizes.

Es wurde sodann aus den bisher bekannten Methoden zur experimentellen Erzeugung von Juckreiz die Methode ausgewählt, die den gesetzten Anforderungen am besten entsprach.

Zur Prüfung gelangten in der Doppelblindtechnik insgesamt 6 verschiedene Puderzubereitungen mit unterschiedlichen Wirkstoffen und gleicher Pudergrundlage. Es handelte sich hierbei um 5 Puder, deren Wirkstoff dem Aludrin nahe steht und eine sympaticomimentische Wirkung entfaltet, sowie um einen Puder mit einem Antihistamin- und Antiserotoninicum, welcher hinsichtlich des Wirkstoffs einer anderen chemischen Gruppe angehört.

Die Ergebnisse der an der Haut von Probanden durchgeführten Untersuchungen wurden statistisch ausgewertet und hierbei eine Rangordnung hinsichtlich der juckreizhemmenden Wirkung der einzelnen Puderzubereitungen aufgestellt.

B. ENTSTEHUNG DER JUCKEMPFINDUNG

"Physiologie"

a) Beziehungen zwischen Schmerzsin-
und Juckreizempfindungen

Bevor wir uns näher mit der Genese des Juckens be-
fassen, möchten wir uns mit dem Begriff Juckerreg-
barkeit und Juckempfindung auseinandersetzen.

Nach WEBER, SCHMOTIN, HACKER erhöht eine aktive
Hyperämie der Haut die Erregbarkeit der Hautsen-
sibilität und damit auch die Erregbarkeit des Juck-
reizes. So wird in der vasoneurotisch geröteten
Haut das Jucken durch äußere Reize besonders leicht
ausgelöst.

Es wird heute allgemein angenommen, daß die Juck-
empfindung durch eine Erregung des Schmerzsinnes
durch schwache, unterschwellige Reize hervorgeru-
fen wird (FREY).

Die Juckempfindung wird im allgemeinen durch Ände-
rung des Gewebsmechanismus, z.B. bei Icterus, Gicht,
Diabetes, Allergie oder durch Reizung peripherer
Nervenendigungen bei verschiedenen "Neurosen" aus-
gelöst. In der Literatur ist die Juckempfindung un-
ter verschiedenen Aspekten beobachtet und beschrie-
ben worden.

So heißt es bei JACQUET: "Wir verstehen unter
Jucken eine Hautempfindung, die das Bedürfnis des
Kratzens hervorruft".

ALRUTZ meint, daß die Empfindung des Juckens im Vergleich mit den anderen Sinnesempfindungen dadurch gekennzeichnet sei, daß sie sich räumlich und zeitlich unscharf ausdehnt. Sie ist schlecht lokalisierbar, irradiierend, sie bleibt noch lange nach Abklingen des Reizes bestehen und ist von einem höchst unangenehmen Gefühlston begleitet. Sichere Beweise für das Vorhandensein spezifischer Sinnesorgane (spezifische Juckorgane oder Jucknerven) können nicht geliefert werden.

Versuche von TÖRÖK haben apodiktisch gezeigt, daß selbständige Jucknervenendapparate nicht existieren, sondern daß das Jucken durch eine besondere Tätigkeitsmodalität des Schmerzsinnesapparates zustandekommt.

So wurde experimentell nachgewiesen, daß an analgetischen Stellen, bei denen die Schmerzempfindlichkeit völlig aufgehoben ist, wie bei Syringomyelie und Lepra, auch die Juckempfindung fehlt, während der Tastsinn erhalten ist. Dasselbe gilt für die Schleich'sche Infiltrationsanästhesie der Haut, bei der die Schmerzempfindung aufgehoben ist, der Tastsinn dagegen intakt bleibt.

Auch weitere Autoren, wie BORELLI und SCHOTT (1954), sind der Ansicht, daß das Jucken durch Summation unterschwelliger Schmerzreize entsteht. Die Vermittlung erfolgt durch schmerzreizempfindliche Rezeptoren.

FREY nimmt an, daß der gleiche Reiz Pruritus und Schmerz je nach verschiedener Intensität verursacht, da der Pruritus ein schwacher Schmerz sein soll, der durch schwache, wiederholte Reize verursacht wird.

KEELE hat in neuen Experimenten Pruritus und Schmerz mit den gleichen chemischen Reizen hervorrufen können. Die Tiefe des Reizes ist maßgebend, d.h. Pruritus tritt in Erscheinung, wenn die oberflächlichen Rezeptoren betroffen werden, und Schmerz, wenn der Reiz tiefer reicht.

KEELE trennt allerdings nach klinischen Gesichtspunkten Pruritus und Schmerz. Beim Eintauchen in Wasser von 40° - 41° C beobachtete er ein Nachlassen des Pruritus und eine Verschlimmerung des Schmerzes. Außerdem wies er auf die Versuche mit Morphin hin, wobei durch Morphin-Injektionen die Schmerzen gedämpft wurden, dagegen Pruritus verursacht wurde oder bei vorhandenem Pruritus der Zustand sich verschlechterte. Die Barbiturate hingegen verhalten sich dazu gegensätzlich.

b) Protopathische und epikritische Sensibilität

Anatomisch werden in der Vorderseitenstrangbahn die Empfindungen für Druck, Berührung und Schmerz geleitet (protopathische Sensibilität). Das Hinterstrangsystem dient im Gegensatz zum Vordersei-

tenstrang der höheren (epikritischen oder gnostischen) Sensibilität. Erst durch die epikritische Sensibilität ist eine genauere Differenzierung der Reize nach ihrer Lokalisation, Entstehungsart und Beschaffenheit möglich.

HEAD hat schon 1905 die nervösen Fibrillen in zwei Kategorien eingeteilt:

1. Diffuse Sensibilität mit schlechter Lokalisierbarkeit, deren Reizschwelle höher liegt, erzeugt subjektiv ein unangenehmes Gefühl. Ihre Reizintensität und das gleichzeitige Wirken von Erregungen in topisch benachbarten Teilen vermag der Mensch nicht zu unterscheiden. Sie wird als "protopathische Sensibilität" bezeichnet, die anatomisch gesehen durch vegetative Fasern geleitet wird. HEAD spricht dabei auch von einer "zweiten" Schmerzempfindung.
2. Die punktförmige, scharf lokalisierbare Sensibilität, die uns die Möglichkeit einer weiten Differenzierung von feinen Reizintensitäten mit niedriger Schwelle gibt, wobei die nahe benachbarten synchronen Erregungen getrennt wahrgenommen werden, ist die "epikritische Sensibilität". Der epikritische Schmerz wird durch die dem peripheren Nervensystem angehörenden Schmerzleitungssysteme vermittelt.

Obwohl diese Systeme selbständig sind, zeigen sie

ein funktionelles Zusammenspiel, d.h. durch Hemmung der protopathischen Sensibilität wird die Lokalisationsfähigkeit "epikritisch" verbessert und dadurch wahrnehmbar. Dieser Schmerz wird von HEAD als der "erste Schmerz" bezeichnet: Die Durchschneidung eines Hautnerven hatte zur Folge, daß nur die protopathische Sensibilität in den von den Nerven versorgten Gebieten erhalten blieb, während die epikritische erst nach der Regeneration bzw. nach der Wiedervereinigung der Stumpfenden wiederkehrte.

In dieser Zeit war der betreffende Hautbezirk nur gegen Druck, gegen grobe thermische Reize (unter 24°C und über 38°C) empfindlich. Die Reizschwelle war erhöht. Die nach der Vereinigung bzw. Regeneration wiederauftretende epikritische Sensibilität ermöglichte die Differenzierung von Reizintensitäten und die getrennte Empfindung von Zirkelspitzen.

ROTHMAN untersuchte den Stumpf der linken Hand eines Mannes nach Granatsplitterverletzung und fand hier folgende Veränderungen:

Druck wurde als unangenehme Berührung empfunden, Tastreize wurden nicht perzipiert, und Nadelstiche waren bei stärkerem Nadeldruck als Schmerz, bei schwächerer Reizung als Juckreiz wahrnehmbar. Juckpulver war hier unwirksam.

Nach Ansicht von ROTHMAN ist es unmöglich, eine sichere Grenze zwischen Jucken und protopathischem Schmerz zu ziehen. Ein Übergang des Juckens in den starken protopathischen Schmerz kommt normalerweise nicht vor. Er kann nicht zustandekommen, weil die intensive Empfindung sich immer mit dem epikritischen Schmerz vermischt und meistens von diesem verdrängt wird.

ROTHMAN führt in einer anderen Veröffentlichung aus, daß das Jucken zu dem epikritischen Schmerz keine Beziehung habe. Dagegen sei der "brennende", diffuse, unangenehme protopathische Schmerz nichts anderes als eine Steigerung des Juckens. Der starke protopathische Schmerz zwingt ebenfalls wie das Jucken zum Kratzen.

c) Spontaner Juckreiz und juckende Haut

Eine weitere Differenzierung des Juckens in "spontanen Juckreiz" und eine sogenannte "juckende Haut" wurde von BRUNNER vorgenommen.

Der spontane Juckreiz tritt im primären Irritationsgebiet auf und klingt bei Aufhören der auslösenden Noxe rasch ab. Dem oberflächlichen, stechenden und gut lokalisierbaren "spontanen Juckreiz" steht das diffus brennende Juckgefühl gegenüber. Diese zweite Empfindung "juckende Haut" erstreckt sich in der weiteren Umgebung des Primärreizes und entspricht der hyperalgetischen Zone.

In diesem Bereich besteht kein spontaner Juckreiz, sondern durch minimale Reize wie Reiben, Temperaturschwankungen usw. wird ein heftiges Jucken ausgelöst. Diese Erscheinung "juckende Haut" hat eine längere Dauer als das "spontane Jucken" und wurde auch nach und trotz Therapie pathologischer Hautveränderungen beobachtet. Man spricht von sogenanntem "kutanem Gedächtnis" oder "Mnemodermie" (JACQUET). Der spontane Juckreiz kann experimentell mechanisch, elektrisch und schließlich durch chemische Irritationen ausgelöst werden.

Die Dauer der Juckempfindung steht zeitlich mit der Anwesenheit der Noxe in unmittelbarem Zusammenhang. Entstehung, Dauer und Abklingen setzen die Anwesenheit und die Einwirkung der Noxe voraus. Für einen länger andauernden spontanen Juckreiz muß die verantwortliche chemische Substanz über eine gewisse Zeit einwirken bzw. freigesetzt werden. Ein Beispiel hierfür liefert die Toxikämie bei Tumorzerfall. Aetiologisch wurden dabei Histamin und sog. Histamin-Substanzen verantwortlich gemacht.

- d) Einteilung der für die Leitung von Schmerz und Juckreizen verantwortlichen Nervenfasern

Die Nervenfasern wurden elektrophysiologisch untersucht und in Gruppe A (Untergruppe $\alpha, \beta, \gamma, \delta$) sowie B und C differenziert.

Die Gruppe A bzw. die Fasern von Untergruppe δ leiten den stechenden, scharf lokalisierbaren Schmerz, der rasch vom Bewußtsein registriert wird. Die marklosen Fibrillen C weisen eine langsame Reizübertragung, schlechte Abgrenzung und lange Latenzzeit mit einem diffus brennenden Schmerz auf. Nach einer Hypothese von ROTHMAN soll die Herabsetzung der Empfindlichkeit der Haut durch morphologische Veränderungen oder chemische Reaktionen eine Verminderung und Abschwächung der Empfindlichkeit des epikritischen Systems, d.h. der A- δ -Fasern mitsichbringen.

Bei Zunahme eines Reizes an Intensität ändert sich die Empfindungsart von Kitzeln über Jucken bis zu einem brennenden Schmerz. Diese Qualitätsänderung der drei Empfindungen vermag man nicht scharf voneinander zu trennen. "Jucken wäre demnach also vom Schmerz in der Informationsleitung dadurch verschieden, daß beim Jucken nur C-Fasern erregt werden, deren Frequenz die drei genannten Empfindungsarten (Kitzeln, Jucken, Schmerz) determiniert" (ROTHMAN). Beim Schmerz werden gleichzeitig die Fasern A, δ und C erregt.

Die Auffassung von ROTHMAN wird dadurch begründet, daß sowohl die Empfindungen, die bei der Erregung von C-Fasern beobachtet werden, wie auch die Potentiale, die in den C-Fasern registriert werden können, die Reizung selbst überdauern. Nachempfindungen und Nachentladung gehen zeitlich parallel. In dieser Deutung wird Jucken also nach ROTHMANS Worten als "schwacher protopathischer Schmerz" angesehen. GRAHAM, GOODELL und WOLF ordnen den Juckreiz denselben Nervenfasern zu, wobei der gut lokalisierbare, stechende Pruritus in den A, δ -Fasern und das brennende, schlecht lokalisierbare Jucken in den C-Fasern fortgeleitet wird. Daraus kann man schließen, daß Schmerz und Jucken durch die gleichen chemischen Noxen hervorgerufen werden.

ARTHUR und SHELLEY lehnen obige Theorie jedoch ab. Durch experimentelle Untersuchungen veranlaßt, glauben sie, daß Pruritus nur von den C-Fibrillen weitergeleitet wird. Nach experimenteller Anwendung von Proteinase in ansteigender Dosierung unterscheiden die Autoren zwischen einer nicht exakt definierbaren Empfindung, reinem Jucken, brennendem Pruritus und brennendem Schmerz. Trotzdem kommen die Autoren zu dem Schluß, daß eine genauere Beschreibung und Unterscheidung von Schmerz und Pruritus schwierig sei. Schließlich sei noch er -

wähnt, daß nach BICKFORD die Entstehung des Juckens eine "zu Jucken neigende Haut" voraussetzt, wobei ein lokaler Reflexmechanismus angenommen wird.

e) Zur Frage der Juckpunkte

FREY (1922) weist als erster auf die Möglichkeit hin, daß spezifische Pruritus-Punkte vorhanden sind, wobei im Durchschnitt mit einem Pruritus-punkt/qmm gerechnet wird. Dazwischen seien "stumme Gebiete", die auf den adäquaten Reiz unempfindlich sind. Die Dichte der Schmerzpunkte verläuft parallel der Ausbreitung der Prurituspunkte. Je dichter die Schmerzpunkte in einem Hautgebiet sind, umso mehr Prurituspunkte existieren. Auch das Unvermögen, die Prurituspunkte exakt abzugrenzen, führt rückläufig zu dieser These. Die Untersuchungen von FREY mit einer feinen pflanzlichen Nadel (Mucuna-Pruriens) werden als das einfachste und geeignetste Mittel, Jucken zu provozieren, angegeben. Zu den Regionen, die für Juckreiz am empfindlichsten sind, gehören die Beugeseiten der Unterarme und die Übergangsstellen von Epidermis zu Mucosa. ARTHUR und SHELLEY führten in vitro eine Methylenblaufärbung der Nerven durch und konnten dadurch demonstrieren, daß die Juckpunkte feine, freie Nervenendigungen darstellen, die sowohl in der subepidermalen als auch in der intraepidermalen Schicht zu finden sind.

So zeigt die Haut im Bereich von Verbrennungsblasen eine Juckempfindlichkeit; auch konnte nach experimenteller Cantharidenblasenerzeugung Pruritus hervorgerufen werden. Dagegen fand KEELE bei gleicher Versuchsanordnung nur Schmerzempfindung. Die Prurituspunkte werden in der Übergangsschicht zwischen Epidermis und oberer Cutis von einem Aggregat von dünnen, marklosen Terminalfibrillen gebildet, die den C-Fasern (für Schmerz) elektrophysiologisch gleichzusetzen sind (ARTHUR u. SHELLEY). Die dickeren Fibrillen entsprechen dagegen den A-Fasern (für Schmerz) und sollen nach ARTHUR und SHELLEY für Juckreiz nicht empfindlich sein.

f) Bedeutung des vegetativen Nervensystems für den Juckreiz

Von vielen Autoren wird die Bedeutung des vegetativen Nervensystems für die Juckreizentstehung herausgestellt. In diesem Sinn meint JACQUET, daß das Jucken eine rein sympathische Nervenenerregung sei. Es habe demnach Juckempfindung mit dem sensiblen Nervensystem nichts Gemeinsames, so daß folglich Jucken und Schmerz zu trennen seien. PULAY verwendet die Ausdrücke "vagotonische Manifestation" oder "Zeichen gestörten Gleichgewichts zwischen Sympathicus und Parasympathicus" und möchte damit die Pruritusentstehung erklären. HUET sieht bei einer

"Pruritus-Krise" ebenfalls eine Störung des Zusammenspiels zwischen Sympathicus und Parasympathicus. So kann man eine den Juckreiz sedierende Wirkung mit Sympatholytica erzielen, aber auch durch eine Lumbalpunktion, wobei der Vagus gereizt und der Pruritus herabgesetzt wird. ARTHUR und SHELLEY lehnen eine Leitung der Pruritus-Empfindung auf sympathische Wege ab, weil es keine experimentellen Beweise für eine solche Annahme gäbe.

g) Bedeutung des Gefäßsystems
für die Juckreizempfindung

Die Frage, ob die Exsudation aus den Blutgefäßen für die Entstehung des Juckens eine Rolle spielt, wurde von RAJKA, KOROSSY und GOZONY untersucht. Bei Prüfung des Juckreizes nach Stauung des Armes und nachfolgender Injektion von 0,05 ml Morphin 1:10000 stellten sie fest, daß über 2/3 der Versuchspersonen während der Unterbindung der Blutzirkulation Juckreiz angaben. Sie schließen daraus, daß das Jucken auch bei vollständiger Unterbrechung des Blutkreislaufs auslösbar ist und demnach Exsudation, d.h. entzündliches Oedem zur Auslösung des Juckens nicht oder nicht immer notwendig sei.

Nach KENNEDY besteht die Bedeutung der Gefäße darin, daß die "Substanz P" und andere Metaboliten durch sie zu den nervalen Endigungen der Epidermis trans-

portiert werden. Weiterhin begünstigt die Vaso - dilatation den Pruritus, weil die Nervenendigungen empfindlicher geworden sind, während die Vasokon - striktion den Pruritus unterdrückt. Das Sistieren des Kreislaufs führt zu einer Hemmung der Juck - empfindung.

Für LISI besteht der Mechanismus der Juckempfin - dung hauptsächlich in einer Reizung der kleinen oberflächlichen Gefäße der Cutis und deren neuro - vegetativen, sensorischen Einrichtungen. Zu er - wähnen wäre noch die Annahme von BRACK, der die Entstehung des Juckens in den Elektrolyten sieht und behauptet, daß hauptsächlich eine Störung der Relation von $\frac{Ca}{K}$ im Blut mit einer Reizung der Ner - venendigungen in den Kapillaren den Pruritus aus - löst.

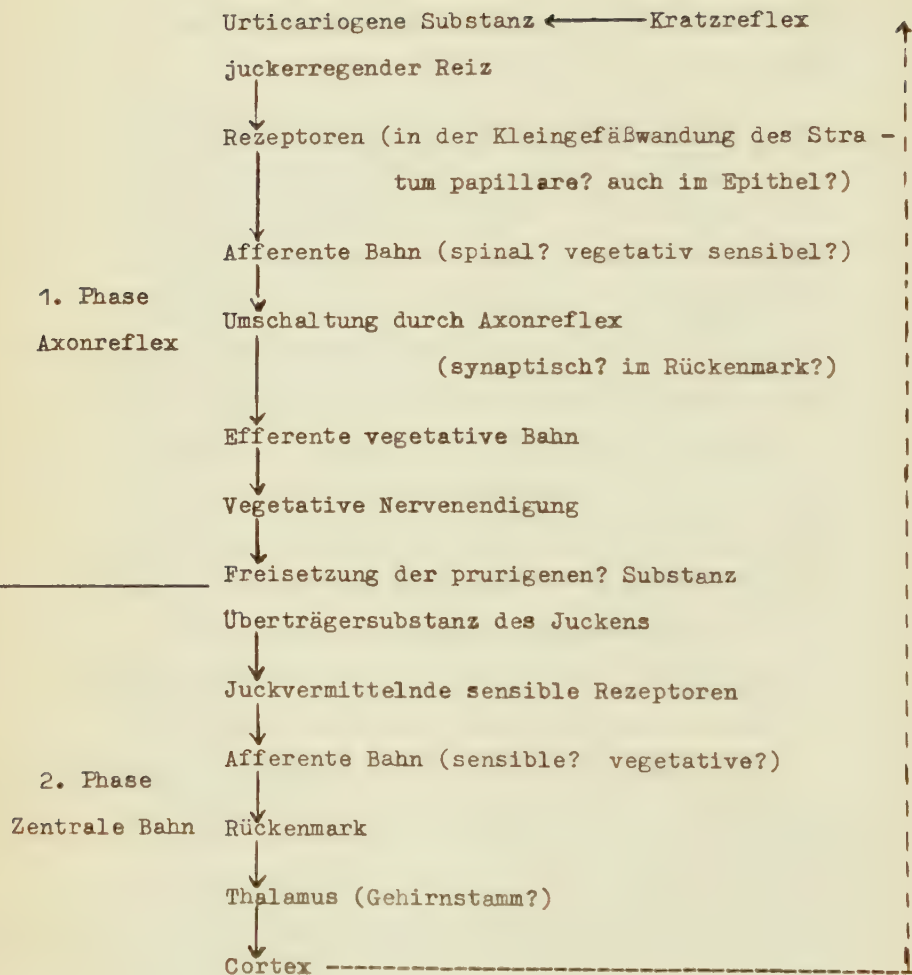
h) Axonreflex

Es ist vielfach auf die Bedeutung der hypoaesthe - tischen bzw. anaesthetischen Regionen infolge pe - ripherer oder zentraler Läsionen für den Juckreiz hingewiesen worden. Hierbei ist das zentrale Neu - ron für die Juckempfindung in seinem Verlauf in - folge pathologischer Veränderungen unterbrochen. Das Weiterbestehen des Juckens bei Rückenmarks - prozessen, die mit Anaesthesie einhergehen, spricht gegen einen Rückenmarks- und für einen Axonreflex, wie dies bei der Feststellung axonreflektorischen

Ursprungs der urtikariellen Reflexhyperaemie der Fall ist.

Bei Rückenmarksschädigungen ist der hyperaemische Hof auslösbar. Er bleibt nur an lokalanaesthesierten Stellen und bei peripheren Nervenläsionen mit totaler Degeneration aus. Nach den vorliegenden Untersuchungen können am Verlauf des Reflexbogens sowohl autonome als auch sensible Fasern beteiligt sein. Die erste Phase wird durch vegetative Fasern vermittelt, die zweite vom sensiblen Nervensystem übernommen und weitergeleitet. In der ersten Phase wird durch Vermittlung eines Axonreflexes eine endogene (Histamin ?), pruritogene Substanz freigesetzt. In der zweiten Phase wird der durch die freigesetzte, pruritogene Substanz ausgelöste Reizeffekt zu den höhergelegenen Zentren geleitet. Es nehmen demnach sowohl vegetative als auch sensible Fasern an der Entstehung der Juckempfindlichkeit teil.

Zur Erläuterung des Dargelegten sei nachfolgend ein Schema der zweiphasigen Leitungsbahn des urtikariell-entzündlichen Juckens nach Ausschaltung der Blutzirkulation nach RAJKA angeführt.



i) Innerlich bedingter Pruritus

Beim sogenannten "innerlich bedingten Pruritus" kommt es nach HÄMEL durch Veränderungen des Zellmechanismus zu einer Reizung der sympathischen Fasern mit nachfolgender Erregung von Ganglien im Großhirn und Projektion der Juckempfindung auf die Haut. Dieses Jucken kann jedoch eventuell auch durch Entstehung eines juckreizerregenden Stoffes, des Histamins, entweder im ganzen Körper oder lokal in der Haut, erklärt werden. Der innerlich bedingte Pruritus begleitet und tritt auf bei einer Reihe von Krankheiten wie zum Beispiel Diabetes mellitus, Lebererkrankungen, Nierenerkrankungen, maligne Erkrankungen des RES usw. Die Projektion des Pruritus auf die Haut von den inneren Organen aus beruht auf einem viscerocutanen Reflex (RAJKA, KOROSSY und GOZONY).

j) Zentral bedingter Pruritus

Als "zentral ausgelösten Pruritus" bezeichnet man das Phaenomen, bei dem ein lokal an der Haut bestehender Pruritus abgeklungen ist und trotzdem zentral eine Juckreizempfindung weiterbesteht (HAAS).

Während man annimmt, daß das Schmerzzentrum in der grauen Substanz des III. Ventrikels bzw. der thalamisch-subthalamischen Region gelegen ist, wird das Juckzentrum im Hypothalamus (SCHMIDT) oder im verlängerten Mark (KÖNIGSTEIN) lokalisiert.

Beim "cholinogenen Pruritus" haben MAGNUS sowie THOMSON bei intradermaler Acetylcholin-Applikation eine erniedrigte Pseudocholesterinase-Aktivität bei Pruritus-Patienten festgestellt, ohne daß jedoch die Bedeutung dieser Befunde bis jetzt er-messen werden kann.

k) Bedeutung des Histamins
für die Entstehung des Juckreizes

Die kausale Bedeutung des Histamins für die Entstehung des Juckens wurde oft hervorgehoben und experimentell untersucht. Auch die therapeutische bzw. antagonistische Wirksamkeit der Antihistaminica spricht für die Bedeutung dieser Substanzen. Die Wirkung der Antihistaminica besteht in einer kompetitiven Hemmung (FEINBERG). Es liegt eine Konkurrenz um den Rezeptor vor. Nach JADASSOHN bindet sich die NH-Gruppe der Antihistaminica an den Zellen. Das freiwerdende Histamin kann mit der NH-Gruppe nicht mehr an den Zellen Fuß fassen. DALE meint, daß die Antihistaminica imstande sind, das Histamin an der Zelle oder der Zellmembran zu

ersetzen. Dadurch kommt es zur Verdrängung des Histamins infolge der größeren Affinität der Antihistaminica zu den Zellen. Durch Stabilisierung elektrischer Verhältnisse an der Zellmembran vermögen die Antihistaminica den Ionenaustausch zu blockieren (FLECKENSTEIN und HARDT). Auch die übrigen Juckerregung auslösenden Stoffe wirken durch Freisetzung von Histamin (Histaminliberatoren). Zu diesen gehören u.a. auch Morphin, Pen-tamidine, Salmine, Ammoniak und Peptone.

Histamin ist chemisch ein 4- (2-aminoäthyl) imidazol. Die Gefäßwirkung des Histamins besteht in einer Erweiterung der Gefäße und ist einer der wichtigsten Faktoren des allergischen Geschehens. Schon bei niedriger Konzentration von 10^{-6} , intrakutan appliziert, vermag Histamin Jucken zu erzeugen. Die Juckempfindung bei Injektion von anderen Mitteln setzt eine obligate Histaminfreisetzung voraus (LEWIS). Seiner Meinung schließt sich BROADBEND (1953) an.

Die "P-Substanz" nach KENNEDY ist vielleicht mit Histamin identisch. BETRACCINI (1958) zieht außer Histamin und Histaminliberatoren noch Azetylcholin in Betracht.

Die Kausalität des Histamins für die Juckempfindung wird insofern von vielen, u.a. besonders ROTHMAN,

in Frage gestellt, als daß es unwahrscheinlich sei, daß für alle klinischen Juckformen Histamin verantwortlich gemacht werden könne.

ARTHUR und SHELLEY zeigten experimentell, daß durch Histamin verursachtes Jucken mit einem Histamingefäßeffekt einhergeht, und nehmen an, daß eine Mikrofreisetzung von Histamin nicht erfaßt wird, welche selektiv die Nervenendigungen reizt. Erwähnt sei in diesem Zusammenhang die sogenannte "dreifache Reaktion" von LEWIS, die er auf die Wirkung von Histamin oder H - Substanzen zurück führt.

1) *Mucuna pruriens*, andere Proteinasen und Juckreiz

Zu den experimentell am meisten verwandten Stoffen gehört das sogenannte Juckpulver, welches aus der Pflanze "*Mucuna pruriens*" gewonnen wird. Es handelt sich hier um nadelförmige Pflanzenteile, die beim Auftragen auf die Haut zu Juckempfindung und Hyperämie führen. Das nach dem Einstich erfolgte Jucken wird nach HARDY und Mitarb. (1952) in zwei Faktoren: 1. pricking = stechend und 2. burning = brennend, unterteilt. Die Leitung und Aufnahme des "pricking" erfolgt über die markhaltigen, die des "burning" über die marklosen Nervenfasern. Diese Befunde wurden auch von BROADBENT (1953) bestätigt, der als Latenzzeit ca. 10 Sekunden angab.

ARTHUR und SHELLEY (1955) berichten nur von brennendem, nicht von stechendem Jucken. Sie fanden weiterhin bei 60 Personen eine Latenzzeit von 15 - 30 Sekunden und eine Dauer von 3 - 5 Minuten mit unterschiedlicher Intensität der Juckempfindung. Die Einführung der Mucuna-pruriens-Nadeln erfolgte senkrecht, parallel und schräg. Diese differenzierte Applikation diente der Ermittlung der Intensität und der Lage von Prurituspunkten. So konnten sie feststellen, daß die senkrechte Einführung in eine Kapillarschlinge und in Schweißporen kein Jucken erzeugte, während die Ergebnisse bei Einführen der Stacheln in die Haarfollikel sich unterschiedlich verhielten und Juckreiz in wechselnder Stärke auftrat. Das Jucken wird nicht auf den mechanischen Reiz infolge des Einstiches zurückgeführt, sondern auf chemische Reize, da die Einführung von gekochten Mucuna-pruriens-Nadeln keinen Pruritus verursachte.

Die Injektionen von Mucuna-pruriens-Extrakt führten zur "dreifachen Reaktion" (BROADBEND).

Schließlich sei erwähnt, daß ARTHUR und SHELLEY durch Nadeln von Kakteen und Fasern von Glaswolle keinen Juckreiz erzeugen konnten.

Das Mucunain aus der Mucuna pruriens gehört zu den pruritogenen Substanzen, die eine Proteinase bzw. Endopeptidase darstellen und sowohl pflanzlichen

als auch tierischen Ursprungs sein können. Sie befinden sich in gebundener Form im Inneren der Zellen und können bei allergischen Reaktionen oder durch verschiedene Veränderungen in der Zelle aktiviert und freigesetzt werden. Es muß somit festgestellt werden, daß das Mucunain allein Juckreiz hervorrufen kann, ohne daß eine Histaminfreisetzung stattfindet.

Proteinasen finden sich in der Epidermis (Kathepsin), im Blut (Plasmin), in den Mikroorganismen und Infiltraten der Haut (Leukoprotease) sowie in verschiedenen Mikroflora-Bakterien und Pilzen.

Die Endopeptidasen können durch unspezifische Aktivierung eine pruritogene Aktivität entfalten (SHELLEY, ARTHUR).

CORMIA und Mitarb. stellen sich die Juckentstehung folgendermaßen vor:

Gewebsverletzung → Kinase Freisetzung →
Profermente → Proteolytische Fermente (Fibrinolysin) → Proteinabbau → Aktivierung von
Vermittlersubstanzen → Jucken oder Entzündung.

m) Trypsin, Papain, Bradykinin, Kalikrein
und Juckreiz

Experimentelle Untersuchungen von SHELLEY und ARTHUR (1955) zeigten, daß man Pruritus auch durch Trypsin und Papain erzeugen kann. Die Applikation von Trypsin erfolgt subepidermal oder durch Ein -

führen der Substanz in eine leere, aber geschlossene Cantharidenblase. Nur dadurch wird Pruritus ausgelöst. Die subepidermale Applikation oder auf den Grund der Blase ruft einen brennenden Schmerz hervor. Die Schwelle für den Juckreiz beträgt 10^{-5} g/ml Trypsin in der normalen Haut, während bei 10^{-4} g/ml Trypsin Juckreiz in einer Cantharidenblase provoziert wird.

Trypsin scheint teilweise durch Freisetzung von Histamin zu wirken, wobei seine Wirkung durch Sojabohnen und andere Histamininhibitoren in einer dem Trypsin äquivalenten Konzentration aufgehoben wird.

Ähnliche Beobachtungen wurden mit Papain gemacht. Die Konzentration betrug 10^{-4} g/ml. Es wird ebenfalls subepidermal oder in die Cantharidenblase appliziert.

Diese Beobachtungen zeigten jedoch, daß die Einstichstelle von Papain nicht von einem roten Hof umgeben war, so daß keine sichtbaren lokalen Veränderungen im Sinne einer Vasodilatation auftraten. Schließlich war auch das Papain in einem Hautbezirk wirksam, der durch Anwendung von Compound 48/80 von Histamin entblöbt war.

MONASH und WOESSNER gelang es, mit einer 1 - 10% Lösung von einer Protease Pruritus zu erzeugen, obwohl diese keine proteolytische Aktivität mehr aufwies.

SHELLEY und ARTHUR (1959) erklärten jedoch diese scheinbare Widerlegung ihrer Hypothese mit der Freisetzung von Histamin durch konzentriertes unspezifisches Protein.

Auch durch Bradykinin konnte nach intradermaler Injektion Pruritus und Schmerz ausgelöst werden (CORMIA und DOUGBERTY). Da bei diesem Versuch die Quaddelbildung vermißt wurde, nahmen sie an, daß keine Histaminfreisetzung erfolgte. CHAPMAN ET AL (1961) beobachtete das gleiche und vermutete, daß eine bradykininähnliche Polypeptidase (Neurokinin) auf anderem Wege die sensorischen Fasern der Haut reizt, wobei durch Axonreflex möglicherweise Hyperalgesie oder Juckreiz hervorgerufen wurde.

CORMIA und DOUGBERTY (1960) zeigten sodann, daß die intrademale Kalikrein-Injektion in einer Konzentration von 10^{-3} - 10^7 g/ml hauptsächlich Juck-
ken auslöst. Da der Pruritus von Quaddelbildung und Rötung begleitet wird, läßt sich hierbei eine Histaminfreisetzung vermuten.

C. ZUR EIGENEN METHODIK

Ursprünglich war vorgesehen, durch verschiedene Methoden erzeugten Juckreiz in bestimmten Hautbezirken auf die Ansprechbarkeit auf antipruriginöse Substanzen zu untersuchen. Diese Substanzen wurden uns von der Firma Thomae freundlicherweise zur Verfügung gestellt. Es erwies sich jedoch, daß mehrere Methoden den gestellten Anforderungen nicht entsprachen.

Die Versuchsserie wurde zunächst an Patienten der Klinik mit Hilfe von *Mucuna pruriens* begonnen. Dabei wurde das juckerzeugende Pulver auf beide Unterarme des Patienten etwa eine Minute lang verrieben. Sobald der Patient Juckreiz zu verspüren glaubte, wurde auf den einen Unterarm einer der zu prüfenden Puder aufgetragen, so daß die Hautoberfläche bedeckt war. Der andere Unterarm diente zur Kontrolle. Die 6 Patienten gaben dann nach einigen Sekunden bis Minuten an, daß der Pruritus verschwand. Wurde ein Druck mit einem Spatel auf die Versuchsstelle ausgeübt, dann trat Jucken auf. Der Juckreiz klang jedoch mit dem Aufhören des Druckes spontan ab. Demnach löst, worauf einige Autoren schon hingewiesen haben, nicht das Auftragen von Juckpulver als solches Jucken aus, sondern es kommt erst durch das Eindringen der feinen Nadel von *Mucuna pruriens* in die Haut, mit der Einwirkung der Endoneptidase, zu Pruritus. Das veranlaßte uns, Juckpulver auch auf den Rücken von 2 Personen anzu-

wenden. Bei nacktem Oberkörper war kein Jucken zu verspüren; demgegenüber trat jedoch beim Anziehen des Hemdes ein starkes, länger anhaltendes Jucken auf. Da die Aussagen der zuerst getesteten Kranken zu ungenau erschienen, wurden Versuche an 10 Studenten in gleicher Form wiederholt. Die Studenten gaben nach Verreibung des Juckpulvers keinen typischen Pruritus, sondern ein mehr brennendes Gefühl an. Somit konnte festgestellt werden, daß bei dieser Versuchsanordnung mit der subjektiven Auswertung von Reizempfindungen die Intelligenz der Versuchspersonen zu verwertbaren Aussagen nicht ausreicht. Vielmehr schienen die Patienten bei der Befragung den Beginn des Pruritus, den sie zu verspüren glaubten, und den Beginn einer Juckreizstillung aus Gefälligkeit anzugeben, ohne daß es der Wirklichkeit entsprach. Diese Versuchsreihe mit Hilfe des Juckpulvers wurde daraufhin abgebrochen. Aus der Literatur entnommene weitere Möglichkeiten zur Erzeugung eines experimentellen Pruritus wurden zunächst verwendet. Wir konnten aber weder nach Setzen von Histaminquaddeln (i.c.), (Verdünnung 1:10 000) noch nach Anwendung von Papain (1:10 000 i.c.) einen einwandfreien Pruritus erzeugen. Schließlich wählten wir zur Juckreizerzeugung die Methode der intracutanen Morphinhydrochloricum-Injektion in der Verdünnung von 1:10 000. Die Zahl der Probanden betrug 40 Studenten; davon waren 19 männlichen und 21 weiblichen Geschlechts.

Die injizierte Menge von je 0,05 ml wurde intracutan an den Beugeseiten beider Unterarme appliziert. Es entstand bei jeder Injektion eine etwa zehnpfennigstückgroße Quaddel, die von einem roten Hof umgeben war. Diese erlangte im Durchschnitt eine Ausdehnung von 4,5 cm im Durchmesser. Juckreiz gaben die Probanden im Bereich der Quaddel und des roten Hofes und manchmal auch in der unmittelbaren Umgebung des letzteren an.

Die Quaddel blieb mit und ohne Behandlung für ca. 1 1/2 bis 2 Stunden sichtbar. Die erste Injektionsstelle diente als Kontrolle, die zweite Injektionsstelle wurde nach Auftreten des Juckreizes jeweils mit einer zu prüfenden Pudercharge behandelt.

Wirkungseintritt des Juckreizes nach der Injektion von Morphyumhydrochloricum und Dauer desselben, ebenso wie auch Zeitpunkt des Wirkungseintrittes der juckreizstillenden Pudersubstanz, wurde mittels einer Stoppuhr ermittelt. Die Latenzzeit bis zum Eintritt eines deutlich angegebenen Pruritus betrug im Durchschnitt 20 Sekunden.

Auf diese Weise wurden täglich 1 - 2 Puder auf ihre anti-prurituöse Wirkung hin getestet. Die ermittelten Werte, d.h. die unterschiedliche Zeit bis zum Verschwinden des experimentellen Pruritus nach Anwendung des Puders, können den folgenden Tabellen entnommen werden.

Die Reihenfolge der getesteten Puder war zwar bei allen Probanden gleich, jedoch ist die Bedeutung eines Zeiteffektes unwahrscheinlich. Die Chargen mit signifikanten Ergebnissen lagen nicht hintereinander, auch kann auf Grund der Kenntnisse von Vorversuchen und der inzwischen gewonnenen Erfahrungen ein Zeiteffekt als nicht wahrscheinlich angenommen werden.

Tabelle I

Gesamtaufstellung der Versuchsergebnisse.

Nr.	Name	Mo. hydr.		Mo.	BA.	Mo.	BA.	Mo.	BA.	Mo.	BA.	Mo.	BA.	Mo.	BA.
		Kontrolle													
		WE.	WD.	WE.	WD.	WE.	WD.	WE.	WD.	WE.	WD.	WE.	WD.	WE.	WD.
1.	Z.G.	25"	9.28"	30"	2.10"	20"	2.30"	10"	3.10"	15"	5.5"	15"	3.10"	20"	2.20"
2.	S.S.	20"	7.40"	20"	1.20"	15"	1.35"	20"	4.25"	15"	8.30"	15"	2.40"	10"	2.1 "
3.	Z.M.	20"	7.	20"	1.20"	15"	2.	15"	3.15"	15"	7.30"	15"	2.55"	20"	2.30"
4.	M.A.	20"	8.10"	25"	1.10"	15"	1.20"	20"	2.10"	20"	2.45"	20"	1.30"	20"	1.20"
5.	K.S.	25	10.	30"	1.20"	15"	2.35"	10"	3.5"	15"	4.5"	15"	5.10"	20"	1.35"
6.	B.M.	30"	9.55"	30"	2.	30"	1.45"	20"	2.30"	20"	3.10"	20"	4.	25"	2.25"
7.	R.M.	20"	6.10"	25"	2.10"	20"	2.20"	25"	9.10"	20"	5.	25"	2.45"	25"	2.25"
8.	M.G.	15"	4.40"	15"	1.5"	15"	2.30"	10"	7.45"	15"	6.20"	10"	3.45"	15"	2.30"
9.	K.E.	30"	11.	30"	1.10"	30"	3.25"	25"	4.5"	30"	7.	35"	4.	25"	2.10"
10.	P.O.	25"	6.25"	15"	1.30"	20"	1.45"	20"	2.15"	20"	2.50"	20"	2.25"	15"	1.25"
11.	H.H.	25"	12.	20"	1.5"	25"	2.25"	25"	3.35"	30"	4.25"	20"	3.20"	20"	2.45"
12.	S.R.	25"	7.	15"	2.5"	20"	2.10"	15"	2.20"	15"	2.55"	15"	2.45"	15"	2.5"
13.	R.H.	20"	10.35"	15"	1.10"	15"	1.25"	15"	3.35"	20"	3.15"	20"	1.30"	15"	1.5"
14.	A.H.	30"	4.40"	15"	1.50"	15"	2.5"	20"	4.15"	25"	3.45"	15"	2.25"	20"	2.15"

15	G.R.	15"	15"	15"	1.40"	15"	3.15"	20"	4.5"	20"	11.40"	15"	5.10"	20"	2.5"
16	M.H.	25"	9.10"	20"	2.5"	20"	2.45"	20"	3.55"	25"	4.55"	20"	1.50"	20"	2.20"
17	L.S.	15"	9.55"	20"	1.10"	20"	2.	15"	6.40"	15"	4.15"	15"	3.50"	20"	2.30"
18	P.J.	25"	11.80"	20"	1.20"	25"	4.25"	20"	2.40"	20"	12.55"	25"	2.30"	20"	2.50"
19	M.D.	20"	14.10"	15"	2.50"	10"	1.10"	15"	2.25"	25"	2.55"	20"	1.55"	20"	4.
20	S.K.	20"	10.5"	20"	2.10"	20"	2.30"	15"	7.50"	15"	5.20"	15"	3.30"	15"	2.20"
21	K.M.	15"	5.10"	25"	1.5"	20"	2.25"	20"	2.30"	20"	3.15"	25"	4.10"	20"	2.25"
22	O.H.	15"	7.30"	20"	1.40"	20"	1.50"	20"	2.5"	15"	3.55"	20"	2.5"	15"	1.45"
23	M.L.	20"	5.55"	25"	1.15"	20"	2.35"	15"	3.15"	30"	5.25"	20"	2.40"	15"	2.30"
24	W.G.	10"	13.35"	10"	2.5"	10"	2.10"	15"	3.45"	20"	8.10"	15"	5.5"	15"	2.20"
25	P.E.	15"	12.25"	15"	2.10"	10"	3.55"	10"	4.40"	15"	11.45"	15"	3.25"	15"	2.45"
26	K.P.	20"	8.25"	25"	1.10"	20"	2.15"	20"	2.45"	20"	2.45"	20"	1.55"	15"	1.35"
27	W.H.	20"	7.40"	25"	1.55"	20"	3.10"	35"	3.40"	25"	5.50"	20"	6.40"	20"	2.55"
28	J.M.	15"	9.40"	15"	2.15"	20"	2.45"	20"	4.15"	20"	7.25"	15"	4.40"	15"	2.15"
29	A.M.	20"	6.40"	15"	1.50"	20"	2.55"	20"	3.30"	20"	4.50"	15"	2.45"	20"	1.35"
30	T.M.	25"	7.10"	20"	1.15"	25"	1.50"	20"	2.45"	20"	3.55"	20"	2.30"	15"	1.30"

31.	G.G.	20"	11.10"	20"	2.20"	15"	4.5"	20"	6.5"	25"	11.20"	30"	6.5"	30"	3.5"
32.	H.K.	15"	4.15"	20"	1.20"	30"	1.20"	30"	2.5"	30"	2.40"	20"	3.5"	20"	1.50"
33.	G.B.	20"	16.	30"	1.20"	25"	3.50"	25"	12.10"	20"	1.30"	15"	7.30"	25"	1.10"
34.	G.C.	20"	4.55"	15"	1.45"	25"	2.15"	20"	3.30"	15"	2.55"	20"	2.30"	20"	1.15"
35.	B.W.	20"	5.35"	15"	1.10"	15"	2.15"	20"	3.40"	15"	7.45"	20"	5.35"	20"	1.55"
36.	K.H.	20"	11.35"	15"	1.25"	15"	1.30"	20"	2.20"	25"	2.35"	20"	2.55"	25"	1.35"
37.	B.T.	15"	6.25"	25"	1.50"	15"	2.10"	15"	3.50"	20"	2.40"	20"	2.55"	20"	1.40"
38.	K.G.	30"	4.20"	20"	1.40"	20"	1.45"	15"	2.5"	15"	3.40"	10"	3.5"	20"	1.20"
39.	S.W.	10"	5.55"	15"	1.10"	25"	1.20"	15"	2.55"	15"	5.	20"	2.20"	20"	1.35"
40.	G.H.	25"	4.25"	25"	1.30"	20"	2.35"	20"	2.50"	25"	2.50"	20"	3.55"	20"	1.35"

Die Wirkungsdauer der einzelnen zu testenden Puder wurde sowohl mit der Kontrollinjektion wie auch mit den übrigen antiprurituösen Substanzen untereinander in Beziehung gesetzt und verglichen.

Erläuterung zur Tabelle

Bei der Kontrolle:

WE = Zeitpunkt, zu dem die Probanden nach der Injektion Juckreiz angeben.

WD = Zeitspanne bis zum Verschwinden des Juckreizes.

Bei den Versuchen:

WE = bei den einzelnen geprüften Pudern: Eintritt des Juckreizes nach Morphinhydrochloricum-Injektion (vor der Puderbehandlung). Nach Auftreten des Juckreizes wurde der zu prüfende Puder aufgetragen.

WD = Dauer des Juckreizes, gemessener Endpunkt der Juckreizempfindung bei entsprechender Applikation der Versuchspuder.

<u>Pudercharge,</u>	<u>Firmentenabkürzung,</u>	<u>Chemische Bezeichnung</u>
P ₁ =	BA 86-Alu 1 =	0,5% Aludrinsulfat = N-Isopropyl-noradrenalin-sulfat
P ₂ =	BA 87-Alu 2 =	0,5% Alupentsulfat = 1-(3,5-Dihydroxyphenyl)- -2-isopropylaminoethanol- sulfat
P ₃ =	BA 88-Alu 3 =	0,5% NJ 39-Sulfat = 1-(3-Oxyphenyl)-1-oxy-2- isopropylaminoethan-sulfat
P ₄ =	BA 89-Alu 4 =	0,5% Th 1165a-Substanz = 1-(3,5-Dioxyphenyl)-1-oxy -2-/4-Oxyphenyl/-isopropyl- aminoethanhydrobromid
P ₅ =	BA 90-Alu 5 =	0,5% Th 275-HCl-Substanz = 1-(2-Methoxy-3,4-dioxy - phenyl)-1-oxy-2-isopropyl- aminoethan-HCl
P ₆ =	BA 98-WA 309 =	0,2% WA 309 = Dihydromorphanthridin- Derivat

D. MATHEMATISCH-STATISTISCHE METHODEN

Wilcoxon-Test

Zur Prüfung, ob zwischen den Wirkungszeiten bei den mit einzelnen Puderarten, bei den mit "Placebo-Puder" behandelten und bei den unbehandelten Kontroll-Fällen wesentliche, d.h. überzufällige Unterschiede vorhanden waren, wurden folgende statistische Testverfahren angewandt (PFANZAGL):

1. Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben
(zur Prüfung, ob Geschlechtsunterschiede hinsichtlich der Wirkung nachweisbar sind) -
2. Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben -
3. Friedman-Test (für verbundene Stichproben).

Das Prinzip dieser Methoden läßt sich am besten am Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben erklären; deshalb soll dieses Verfahren an einem Beispiel geschildert werden. Zur Prüfung, ob zwischen den Wirkungszeiten bei Frauen und bei Männern wesentliche Unterschiede nachweisbar sind, verglichen wir die Wirkungszeiten der Kontrollfälle (ohne Behandlung) zwischen den beiden Geschlechtern.

Dabei entstand die nachstehend wiedergegebene Tabelle:

Tabelle II

Vergleich der Wirkungsdauer bei Männern und Frauen der Kontrollgruppe
nach dem Rangtest nach Wilcoxon für unverbundene Stichproben

Nr. der Versuchs- person	♂		♀	
	W.D. Meßwert	Rang	W.D. Meßwert	Rang
1	10.	28.	9.20"	24.
2	11.	31,5.	7.40"	19,5.
3	6.25"	12,5.	7.	15,5.
4	12.	35.	8.10"	21.
5	7.	15,5.	9.55"	26,5.
6	10.35"	30.	6.10"	11.
7	15.	39.	4.40"	4,5.
8	9.55"	26,5.	4.40"	4,5.
9	11.	31,5.	9.10"	23.
10	14.10"	38.	5.10"	7.
11	10.5"	29.	5.55"	9,5.
12	7.30"	18.	13.35"	37.
13	12.25"	36.	8.25"	22.
14	9.40"	25.	7.40"	19,5.
15	6.40"	14.	7.10"	17.
16	5.35"	8.	11.10"	33.
17	11.35"	34.	4.15"	1.
18	4.20"	2.	16.	40.
19	5.55"	9,5	4.55"	6.
20			6.25"	12,5.
21			4.25"	3.
Summe :		$R_1 = 463,0$		

In der linken Doppelspalte stehen links die Meßwerte der Männer, rechts die Rangwerte. Analog findet man in der rechten Doppelspalte die Werte der Frauen. Den einzelnen Meßwerten wurden Rangwerte zugeteilt, und zwar dergestalt, daß der kleinste Wert die Nummer 1, der zweitkleinste die Nummer 2 und der drittkleinste die Nummer 3 usw., der größte Wert die größte Rangnummer erhielt. Die "Rangierung" wurde über beide Gruppen vorgenommen, d.h. es spielt keine Rolle, ob ein Meßwert in der linken oder in der rechten Doppelspalte stand. Falls mehrere Meßwerte gleich groß waren, wurde der Durchschnittswert der entsprechenden Rangwerte angegeben. Aus der Gruppe mit der kleineren Fallzahl, - in diesem Beispiel sind es die Männer - wurde die Summe gebildet.

Zur Veranschaulichung des weiteren Vorgehens im Testverfahren dienen folgende gedankliche Experimente: Im vorliegenden Beispiel liegen $19 + 21 = 40$ Rangnummern vor. Man schreibt sämtliche 40 Nummern auf Karten und wirft sie in eine Lotterietrommel. Wenn man sehr oft 19 Karten nach guter Durchmischung entnimmt, die Summe der entnommenen 19 Rangnummern bildet, die Karten zurücklegt und wieder neue 19 entnimmt, dann würden, kombinatorisch bedingt, bestimmte Rangnummern oft, andere selten, wieder andere sehr selten auftreten.

Man prüft nun, ob die vorliegende Rangnummersumme $R_1 = 463,0$ (im Beispiel) zu den selten auftretenden Summen gehört. Wenn dies der Fall ist, wird die Hypothese zufälliger Entnahme - (O-Hypothese) - abgelehnt. Als "selten" bezeichnen wir das Auftreten in höchstens 1% einer großen Zahl von derartigen Versuchen. 1% ist damit die Irrtumswahrscheinlichkeit P , d.h. in 1% verwerfen wir die Zufallshypothese, obwohl sie zutrifft. Aus einer Tabelle für die Vertrauensgrenzen von R_1 (Documenta Geigy, 6. Auflage, Seite 127) entnehmen wir für $n_1 = 19$ (im Beispiel Männer), $n_2 = 21$ (im Beispiel Frauen), daß 99% aller Rangsummen im Bereich von 295-484 liegen. Der tatsächlich gefundene Wert befindet sich innerhalb dieses Bereiches. Es besteht somit kein Grund, die O-Hypothese abzulehnen, d.h. es lassen sich keine Wirkungsunterschiede zwischen Männern und Frauen nachweisen. Wäre unser Wert gleich oder extremer als 295 oder 484, dann würden wir die O-Hypothese mit 1% Irrtumswahrscheinlichkeit ablehnen. Das Prinzip des Vorzeichen-Rang-Testes (nach Wilcoxon) für verbundene Stichproben ist ähnlich; jedoch macht man von der Tatsache Gebrauch, daß zwei der zu vergleichenden Werte jeweils an ein und derselben Person gewonnen wurden. Die individuellen Wirkungsschwankungen von Mensch zu Mensch werden dadurch ausgeschaltet, daß aus den Vergleichswerten von je einer Person die Differenz gebildet wird.

Diese Differenzen werden ohne Berücksichtigung der Vorzeichen rangiert. Aus den Rangnummern mit den selteneren Vorzeichen wird die Summe gebildet (S).

Der Erwartungswert für diese Rangsumme ($E_{(S)}$) bei zutreffender Zufallshypothese (50% Rangnummern mit positivem, 50% mit negativem Vorzeichen) lautet:

$$E_{(S)} = \frac{(n+1)}{4}, \quad n = \text{Zahl der Vorzeichen insgesamt} \\ \text{(0 Differenzen werden nicht berücksichtigt).}$$

Als Testgröße (D) dient die Differenz zwischen tatsächlicher und erwarteter Rangsumme der Rangnummern mit seltenerem Vorzeichen. Die Standardabweichung s wird berechnet nach

$$s_D = \sqrt{\frac{n(n+1)(2n+1)}{24}}$$

Der Quotient aus der Testgröße und der Standardabweichung ist normal verteilt.

$$u = \frac{D}{s_D}$$

Während man mit dem Rang-Test nach Wilcoxon für verbundene Stichproben jeweils den Unterschied zwischen je 2 Mitteln prüft, kann man mit dem Friedman-Test untersuchen, ob zwischen mehreren Mitteln irgendwelche statistisch gesicherten Unterschiede vorhanden sind.

Die Testgröße lautet:

$$V = \frac{12}{rk(k+1)} \sum_{j=1}^k R_j^2 - 3r(k+1)$$

r = Zahl der Fälle (Untersuchungspersonen,
jeder Fall eine Zeile)

k = Zahl der Versuche (jeder Versuch eine Spalte)

R_j = Rangsumme in den Spalten, d.h. in den Versuchen

V = ist verteilt nach χ^2 mit $(k-1)$ Freiheitsgraden.

Wir prüften zunächst mit dem Friedman-Test, ob überhaupt Unterschiede zwischen den Behandlungen nachweisbar waren. Die Kontrollwerte berücksichtigten wir jedoch nicht, da sie deutlich (ohne Test erkennbar) von den Behandlungswerten differierten. Diese Vergleiche mit dem Friedman-Test wurden aus sachlichen Gründen auch für P_3 , P_4 und P_5 durchgeführt. Die Vornahme einer großen Zahl von Zweier-Vergleichen bei einem derartigen Material ist statistisch stets problematisch. Wir gingen hier in diesem Fall folgendermaßen vor:

Nachdem im vorausgegangenen Friedman-Test Unterschiede zwischen den Puderarten nachgewiesen worden waren, interessierte vom sachlichen Standpunkt aus, ob der auf Grund der Tabellenbetrachtung beste Puder P_1 sich von jedem anderen Puder unterscheidet. Das Gleiche galt, auf Grund der Tabelle, für den Puder P_6 . Dabei sind wir uns bewußt, daß unser Vorgehen vom theoretischen Standpunkt aus in gewisser Hinsicht angreifbar ist.

E. RESULTATE

Die Resultate der statistischen Tests sind in den Tabellen III und IV wiedergegeben.

Tabelle III

Ergebnisse des Friedman-Tests hinsichtlich der Wirkungszeiten

Vergleich zwischen	Signifikant
P ₁ , P ₂ , P ₃ , P ₄ , P ₅ , P ₆	+
P ₃ , P ₄ , P ₅ einerseits und P ₁ , P ₂ , P ₆ andererseits	+

P₁, P₂, P₃, P₄, P₅, P₆ - verschiedene Puderarten.

P₁ = BA 86-Alu 1 = 0,5% Aludrinsulfat = N-Isopropyl-noradrenalin-sulfat.

P₂ = BA 87-Alu 2 = 0,5% Alupentsulfat = 1-(3,5-Dihydroxyphenyl)-2-isopropylaminoethanol-sulfat.

P₃ = BA 88-Alu 3 = 0,5% MJ 39-Sulfat = 1-(3-Oxyphenyl)-1-oxy-2-isopropylaminoethan-sulfat.

P₄ = BA 89-Alu 4 = 0,5% Th 1165a-Substanz = 1-(3,5-Dioxyphenyl)-1-oxy-2-/4-oxyphenyl/-isopropylaminoethanhydrobromid.

P₅ = BA 90-Alu 5 = 0,5% Th 275-HCl-Substanz = 1-(2-Methoxy-3,4-dioxyphenyl)-1-oxy-2-isopropylaminoethan-HCl.

P₆ = BA 98-WA 309 = 0,2% WA 309 = Dihydromorphanthridin-Derivat.

Tabelle IV

Ergebnisse des Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben

Vergleich zwischen	Signifikant
P_1 und P_4	+
P_2 und P_4	+
P_3 und P_4	+
P_5 und P_4	+
P_6 und P_4	+
P_6 und P_1	+
P_6 und P_2	+
P_6 und P_3	+
P_6 und P_5	+
P_4 und K	+

P₁ - P₅ sind Aludrinabkömmlinge, während es sich bei P₆ um ein Antihistamin- und Antiserotoninicum handelt, welches chemisch ein Dihydromorphanthridin-Derivat darstellt. In seiner Wirksamkeit als juckreizstillende Substanz lag P₆ zwischen P₁ = 0,5% Aludrinsulfat = N-Iso - propyl-noradrenalinsulfat und P₂ = 0,5% Alupentsulfat = 1-(3,5-Dihydroxyphenyl)-2-isopropylaminoäthanol-sulfat. Die weiteren Substanzen P₃, P₄, P₅ wiesen weit geringere antipruriginöse Eigenschaften auf. Die Zeit bis zum Verschwinden des experimentell erzeugten Juckreizes war bei allen Puder-Chargen kürzer als bei den Kontrollen.

Wie die Streuungsdiagramme Abb. 1 - 3 zeigen, lassen sich graphisch keine Beziehungen zwischen WE und WD feststellen.

Legende zu Abb. I:

Streuungsdiagramm der Beziehung zwischen WE und WD bei den Kontrollfällen. Es läßt sich kein Zusammenhang erkennen.

Legende zu Abb. II:

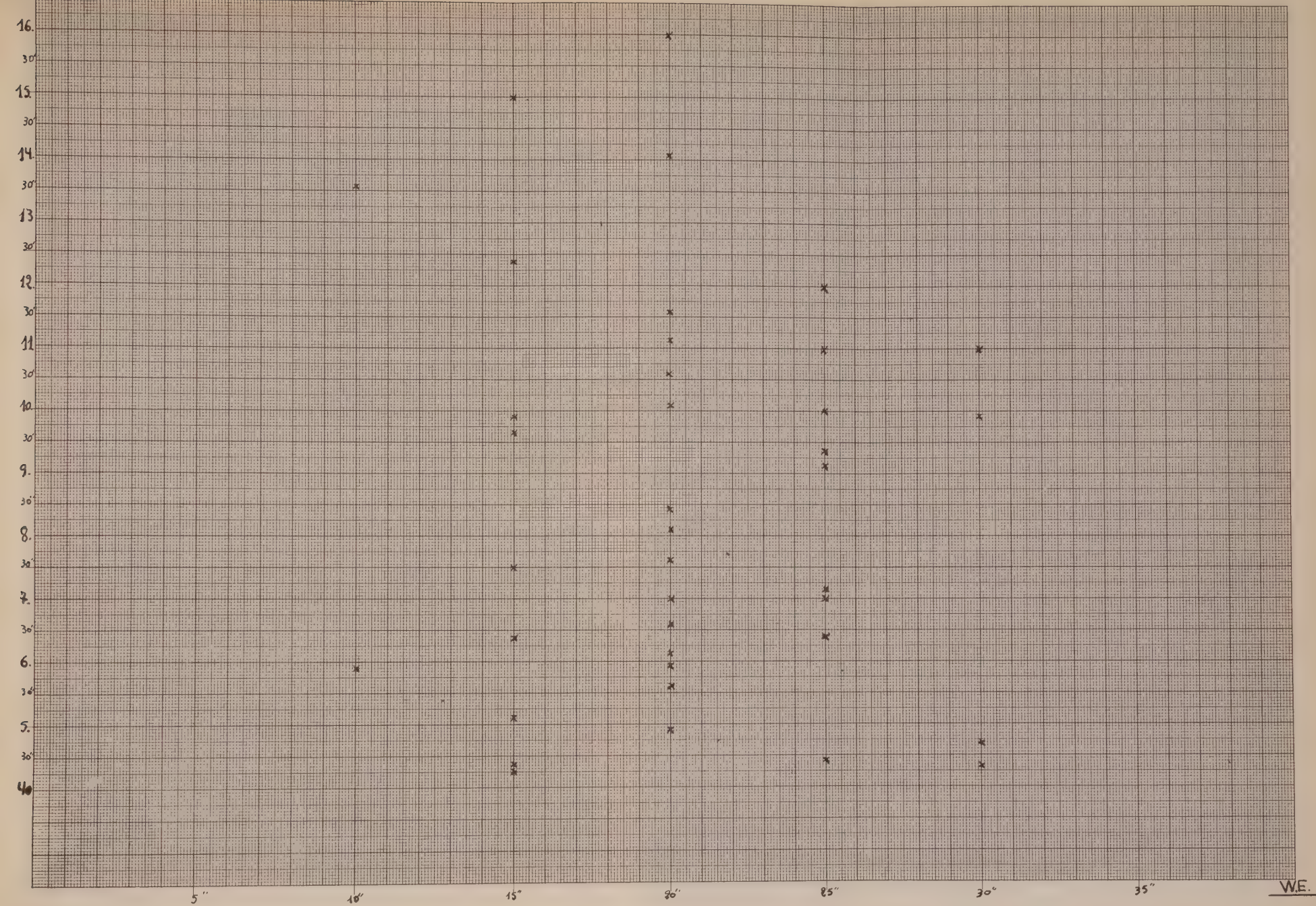
Streuungsdiagramm der Beziehungen zwischen WE und WD bei Behandlung mit P_1 . Es läßt sich kein Zusammenhang erkennen.

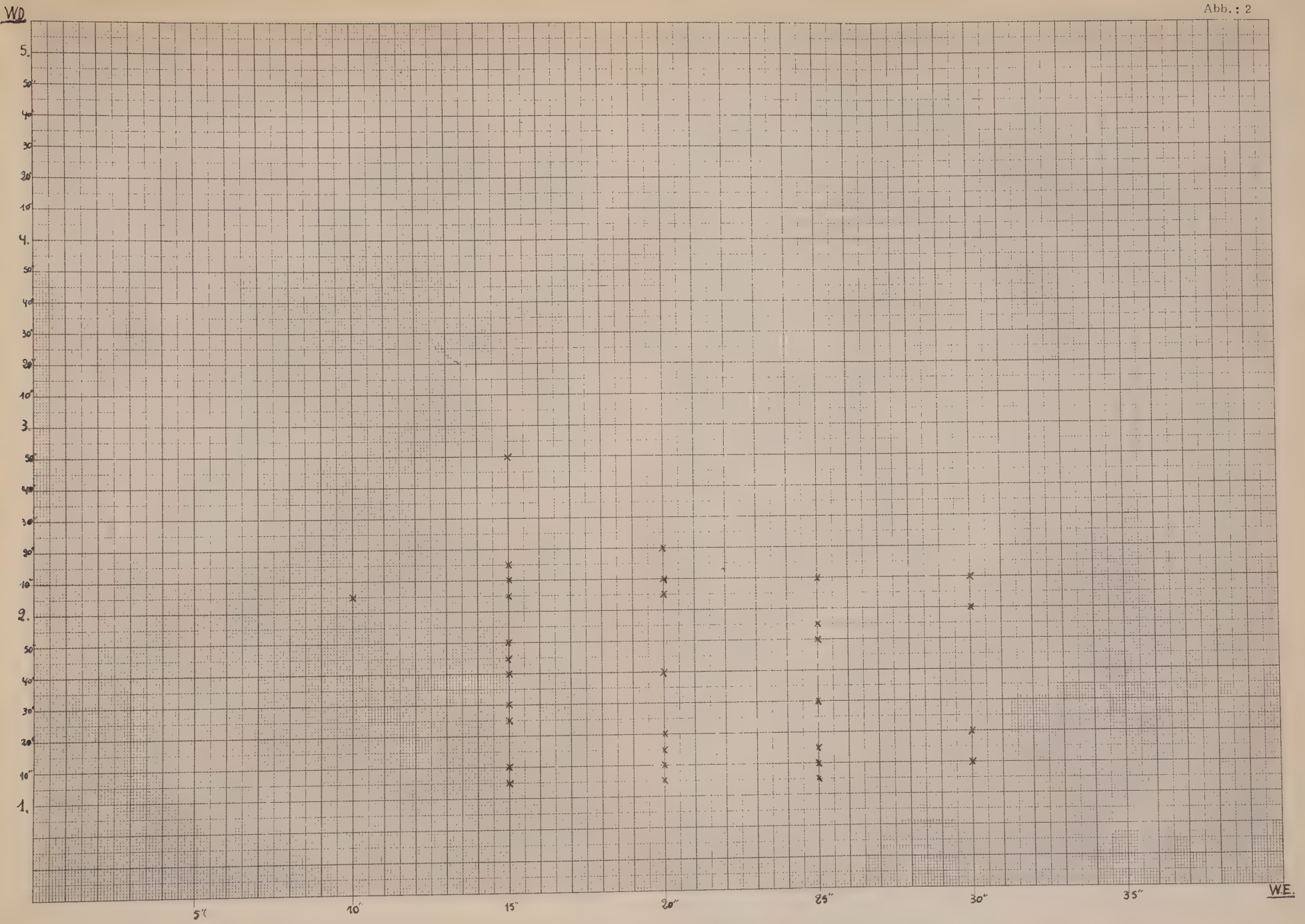
Legende zu Abb. III:

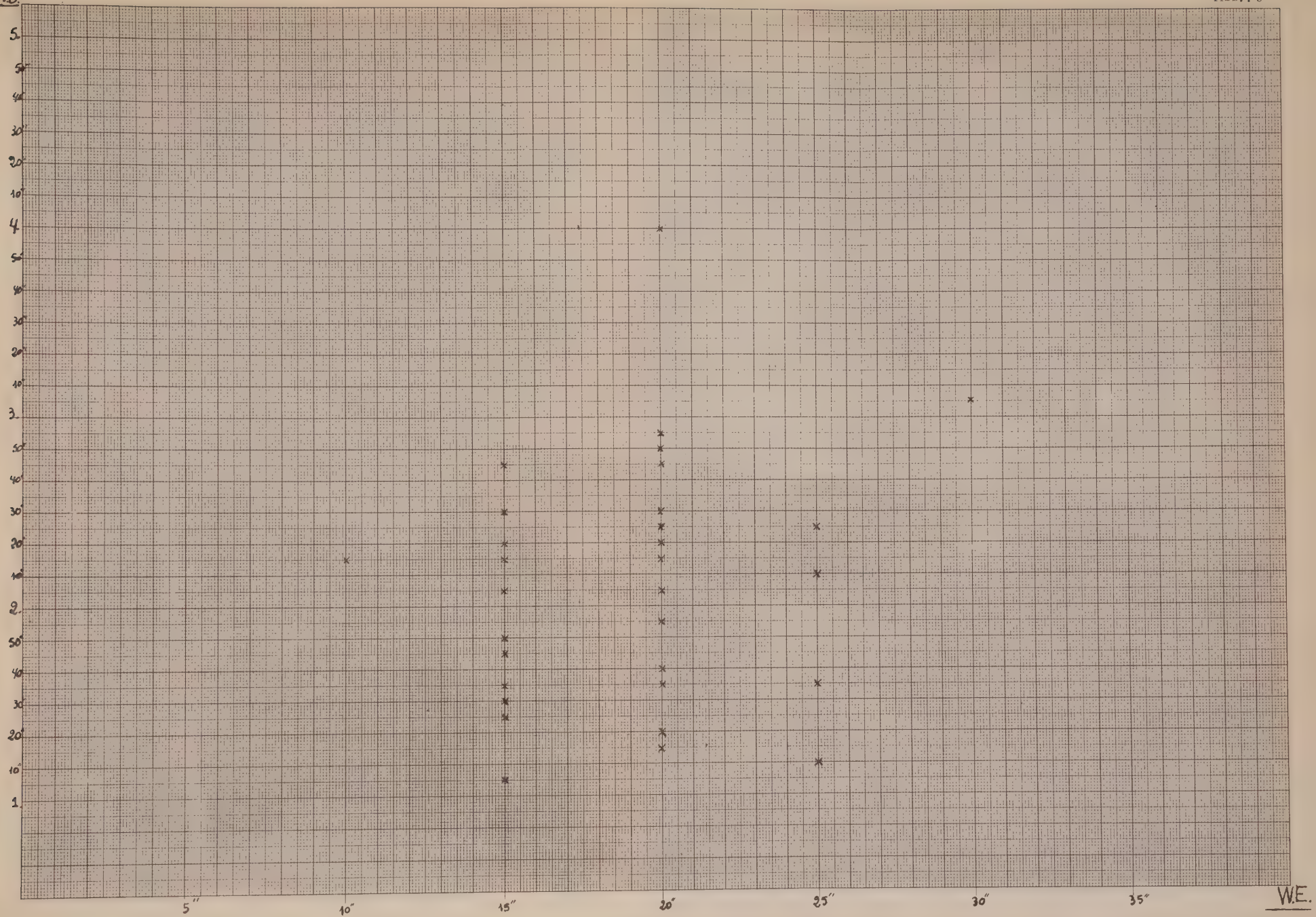
Streuungsdiagramm der Beziehungen zwischen WE und WD bei Behandlung mit P_6 . Es läßt sich kein Zusammenhang erkennen.

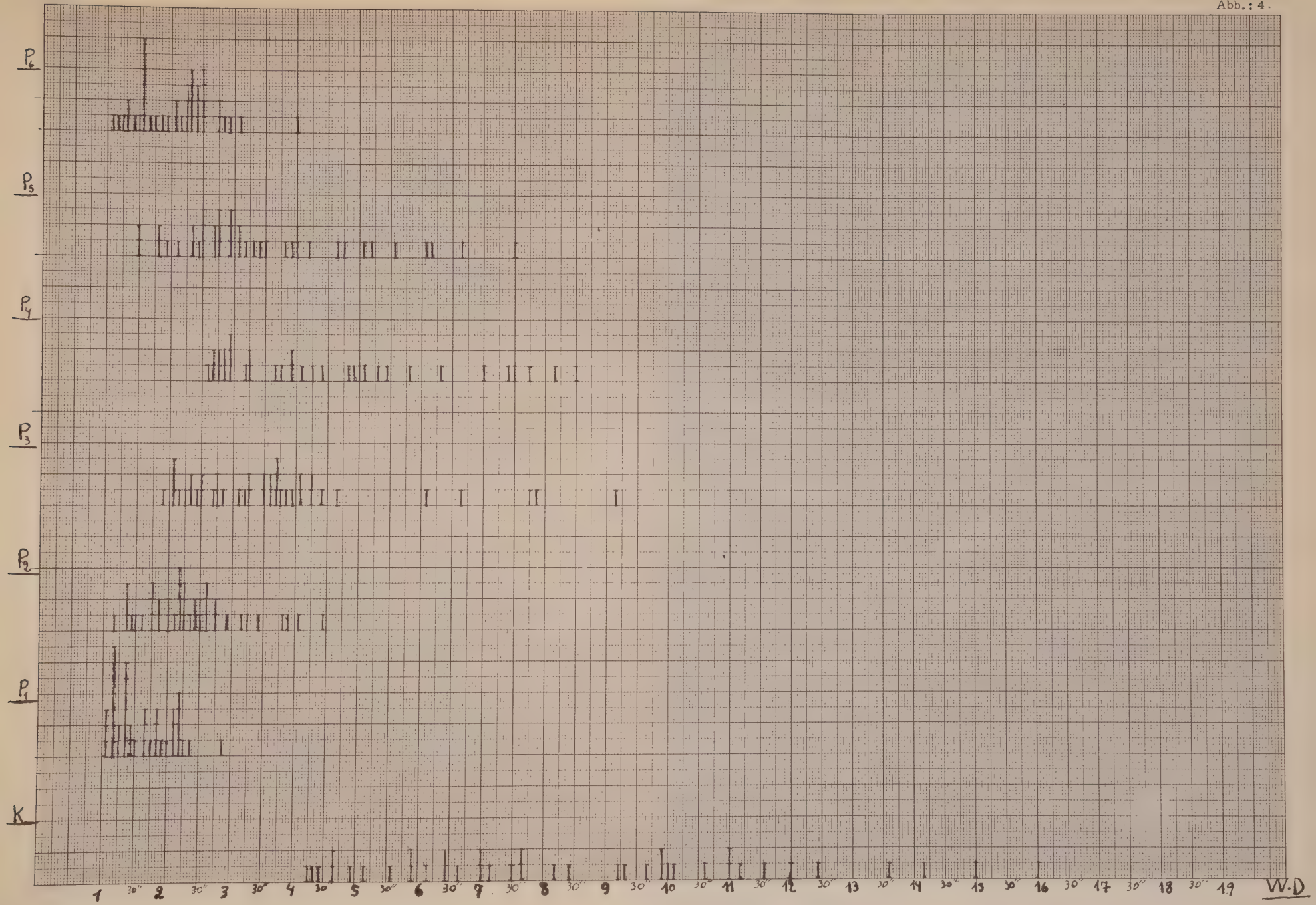
Legende zu Abb. IV:

WD unter Behandlung mit $P_1 - P_6$ sowie bei der Kontrolluntersuchung.









F. DISKUSSION der ERGEBNISSE

Mit dem Friedman-Test wurden die Mittel zwischen den Ergebnissen mehrerer Puder untersucht.

Nahm man sämtliche Puder ($P_1, P_2, P_3, P_4, P_5, P_6$), so war zwischen jedem einzelnen ebenso ein signifikanter Unterschied festzustellen wie zwischen P_1, P_2 und P_6 bzw. P_3, P_4 und P_5 (Tabelle III - Zusammensetzung der Puder s. S. 38).

Aus der Tabelle I sowie aus Abbildung IV ist ersichtlich, daß die besten Resultate hinsichtlich der juckreizstillenden Wirkung mit den Pudern P_1, P_2 und P_6 erzielt wurden. Wie bereits oben erwähnt, zeigten sie auch untereinander signifikante Unterschiede. Die Puder P_3, P_4 und P_5 waren hinsichtlich der juckreizstillenden Wirkung schlechter.

Dasselbe gilt auch für eine Reihe von weiteren Vergleichen, sowohl zwischen den gut wirksamen Pudern untereinander als auch zwischen den schlechter wirksamen bzw. zwischen gut und schlecht wirksamen Pudern (Tabelle III).

Wenn man nun rein beschreibend eine Wertskala hinsichtlich der juckreizstillenden Wirkung der verschiedenen Puder aufstellt, kommt man zu folgendem Ergebnis: $P_1, P_6, P_2, P_5, P_3, P_4$.

G. ZUSAMMENFASSUNG

Der Juckreiz stellt eine quälende subjektive Empfindung dar, die zahlreiche dermatologische Krankheiten begleitet oder als Pruritus Ausdruck von Erkrankungen innerer Organe darstellt. Die Physiologie und Pathophysiologie des Juckreizes ist ein Gebiet, welches zahlreiche Beobachtungen aufweist, das sich aber auf Grund der Schwierigkeiten einer Objektivierung einer subjektiven Empfindung der endgültigen und verbindlichen Darstellung noch entzieht. An Hand der Literatur wurde versucht, die Ergebnisse bisheriger Beobachtungen aufzuzeigen, wobei gesichertes Wissen neben Hypothesen steht. Auch die Methoden der experimentellen Juckreizerzeugung werden von verschiedenen Untersuchern unterschiedlich bewertet.

Die eigenen Untersuchungen zeigten, daß mit dem viel benutzten "Juckpulver" *Mucuna pruriens* keine reproduzierbaren Resultate erzielt werden konnten. Dagegen erwies sich die Methode der intracutanen Morphin-Injektionen als relativ gutes Modell für die Juckreizerzeugung. An Hand dieses Modells wurde sodann der juckreizstillende Effekt von 6 Puder-Chargen geprüft. Statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Wirkungsdauer bei männlichem und weiblichem Geschlecht der Probanden waren nicht nachweisbar.

Es handelte sich hierbei um 5 Aludrinabkömmlinge und ein Dihydromorphanthridin-Derivat.

Bei der statistischen Prüfung (mit dem Wilcoxon- und dem Friedman-Test) der erzielten Untersuchungsergebnisse zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der juckreizstillenden Wirkung zwischen den verschiedenen Pudern. Beschreibend läßt sich folgende Wertskala hinsichtlich der antipruriginösen Wirkung festlegen:

P₁ = 0,5% Aludrinsulfat = N-Isopropyl-noradrenalin-sulfat

P₆ = 0,2% WA 309 = Dihydromorphanthridin-Derivat

P₂ = 0,5% Alupentsulfat = 1-(3,5-Dihydroxyphenyl)-2-isopropylaminoäthanol-sulfat

P₅ = 0,5% Th 275-HCl-Substanz = 1-(2-Methoxy-3,4-dioxyphenyl)-1-oxy-2-isopropylaminoäthan-HCl

P₃ = 0,5% MJ 39-Sulfat = 1-(3-Oxyphenyl)-1-oxy-2-isopropylaminoäthan-sulfat

P₄ = 0,5% Th 1165a-Substanz = 1-(3,5-Dioxyphenyl)-1-oxy-2-/4-oxyphenyl/-isopropylaminoäthanhydrobromid.

LITERATURVERZEICHNIS

=====

- Alrutz, S. Die Kitzel- und Juckempfindungen
Skand. Arch. physiol. 20, 408-412 (1908)
- ARTHUR, R.P. und Pain and Itch.
W.B. SHELLEY The peripheral mechanism of itch in man
Ciba Foundation Study Group 1/1959
Churchill Ltd. London
- BETRACCINI, G. Prurito et Prurigo
Minerva Dermat. XXXIII, Suppl. al 1, No. 1, 1958
- BICKFORD, R.B. Experiments relating to itch sensation, its peripheral
mechanism and central pathways.
Clin. Sci. 3, 377-386 (1938)
- BORELLI, S. Hautkrankheiten bei inneren Störungen, Pruritus,
in: Dermatologie und Venerologie,
herausg. H.A. GOTTRON u. W. SCHÖNFELD
Bd. III/2, 1266-1291
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1959
- BORELLI, S. u. Pruritus: Aetiologie und Pathogenese,
St. SCHOTT Hautarzt 5, 385-391 (1954)
- BRACK, W. Die Bedeutung des vegetativen Systems für die Ent-
stehung des Juckens.
in: Delib Ninth. Internat. Dermat. Congr. 1,
129-167, Budapest: Inst. Typogr. "Patria" 1935
- BROADBEND, J.L. Observation on Itching produced bei Cowhage, and on
the Part played by Histamine as a Mediator of the
Itch Sensation
Brit. J. Pharmacol. 8, 263-270, 1953
- BRUNNER, H. Über den Juckreiz stillenden Wirkungsmechanismus
von lokal appliziertem Aludrin,
Wien. Med. Wschr. 112, 692-694 (1962)
- CHAPMAN et al Neurohumoral faeturer of afferent fibres in man.
Their role in vasodilation, inflammation and pain.
Arch. Neurol. Psychiat., Chicago, 4, 617-650, 1961
- GORMIA, F.E. u. Proteolytic activity in development of pain and
J. W. DOUGHERTY itching. Cutaneous reactions to Bradykinin and
Kallikrein
J. of Invest. Derm. 35, 21-26 (1960)
- DALE, H.H. The Action and Uses of the Antihistamine Drugs
as applied to Dermatology
The British Journ. of Deramtol. 62, 151-158 (1950)
- FEINBERG, S.M. Histamine and Antihistaminic Agents
Journal of the American Medical Association
132/2, 702-713 (1946)

- FLECKENSTEIN, A. u. B. HARDT Der Wirkungsmechanismus der Lokalanästhetika und Antihistaminkörper ein Permeabilitätsproblem
Klin. Wschr. 27, 360-363 (1949)
- FREY, M. v. Zur Physiologie der Juckempfindung.
Arch. néerl. physiol. 7, 142-145 (1922)
- GRAHAM, D.T.,
GOODELL, H. and
H.G. WOLFF Neural Mechanisms involved in Itch
"ITCH SKIN" and Tickle Sensations
Journal of clinical investigation 30/1, 37-48 (1951)
- HAAS, H.T.A. Über den Juckreiz
Klin. Wschr. 24/25, 353-360, 1946/47
- HACKER, Fr. Versuche über die Schichtung der Nervenenden
in der Haut.
Z. Biol. 64, 189 (1914)
- HÄMEL, J. Der Juckreiz und seine Behandlung
Med. Klinik 47/2, 1120-1122 (1952)
- HARDY, J.D. Threshold of Pain and Reflex Contraction
as related to noxious Stimulation
J. appl. physiol. 5, 725-739, 1952/53
- HAED, H. The afferent nervous system from anew aspect.
Brain 28, 99-115 (1905)
- HUET, L. Prurits Pruricos Strophulus.
Nouvelle Pratique Dermatologique V, 183-251 (1936)
- JACQUET, L. Troubles de la Sensibilité
La Pratique dermatologique 4, 330-334 (1904)
- JADASSOHN, J. zit. bei KREIDEL, W.D. in:
Zustandekommen von Juckempfindungen
Handd. H. u. GKr. Erg.-Werk J. JADASSOHN I/3,
252-281, Springer-Verlag, Heidelberg 1963
- KEMLE, C.A. Chemical causes of pain and itch. Proc.
R. Soc. Med., 50, 477-484 (1957)
- KENNEDY, D. Nuove ricerche sulla genesi locale del prurito
sperimentall. La Sostanza Pruriginosa
(Sostanza "P")
G. Ital. Dermat. 77, 53-56 (1936)
- KÖNIGSTEIN, A. Physiologie der Haut: (Jucken)
Arzt-Zeiler, Haut- u. Geschl. Krht. I, 141-316, (193.
- L MIS, T. Experiments relating to cutaneous hyperalgesia and
its spread through somatic nerves.
Clin. Sci., 2, 373-423 (1935-36)
- LISI, P. zit. b. DEFRACCINI, G. in: Prurito et Prurigo
Minerva Dermat. XXXIII, Suppl. al 1, No. 1, 1958

- MAGNUS, I.A. u.
THOMPSON, R.H. Cholinesterase Levels in the Skin in
Cholinogenic urticaria and Pruritus
Brit. J. Dermat. 68, 283-287, 1956
- MONASH, S. and
WOESSNER, J.F. Pruritus and proteolytic Enzymes
A.M.A. Arch. Derm. 78, 214-217, 1958
- PFANZAGL J. Allgemeine Methodenlehre der Statistik
Berlin 1962
- PULAY, E. Zur Klinik und Therapie des Pruritus
und der Furunkulose
Med. Klinik 45, 1353-1356, (1921)
- RAJKA, E.,
S. KOROSSY und
M. GOZONY Über die Pathogenese des urtikariell-
entzündlichen Juckens
Dermatologica 112, 1-20 (1956)
- ROTHMAN, St. Beiträge zur Physiologie der Juckempfindung
Arch. Derm. Syph. 139, 227-234 (1922)
- ROTHMAN, St. Das Jucken und die juckenden Hautkrankheiten
in: Hdb. Haut- u. Geschl.Krht. J. Jadassohn
XIV/1, 664-713, Springer-Verlag Heidelberg 1930
- ROTHMAN, St. Über die Juckempfindung in ekzematös erkrankter
Haut
Arch. Derm. Syph. 150, 490-498, (1926)
- SCHMIDT zit. b. KOGUJ, Fr. Leitsymptom: Pruritus
Münch. Med. Wschr. 102, 1483 (1960)
- SCHMOTIN, H. Untersuchungen über den Einfluß der Anämie auf
die Empfindungen der Hautsinne.
Z. Biol. 52, 189 (1909)
- SCHULLEY, W.B. and
R.F. ARTHUR The Neurohistology and Neurophysiology of the
Itch Sensation in man
A.M.A. Arch. of Dermat. 76, 296-321 (1957)
- THIER, L. Über das Wesen der Juckempfindung
Zschr. f. Psychologie 46, 23-35, 1908
- WILSON, W. Einfluß der Hyperämie auf die Empfindung der
Hautsinne
Arch. für Physiol. 451 (1910)

An dieser Stelle möchte ich
Herrn Privatdozent Dr. G. BREHM
für die Überlassung des Themas
und für die mir bei der Arbeit
erteilten Ratschläge danken.

LEBENS LAUF

Am 4. V. 1934 wurde ich als Tochter des Johannes Mavrogiannidis und seiner Ehefrau Eva geb. Pavlidu in Pyräus/Griechenland geboren.

Von 1943 bis 1949 besuchte ich die Grundschule in Pyräus und anschließend das dortige Gymnasium bis 1954, wo ich das Abitur mit der Gesamtnote G u t bestand.

1957 immatrikulierte ich mich an der Universität Mainz und bestand das Staatsexamen mit der Gesamtnote G U T am 13. IV. 1964.

Vom 15. VI. 1964 - 30. I. 1965 war ich als Medizinal-Assistentin an der Universitäts-Hautklinik Mainz tätig. Vom 1. II. bis 31. V. 1965 war ich im Kreis - Krankenhaus in Grünstadt auf der Chirurgischen Abteilung als Medizinal-Assistentin beschäftigt.

Vom 1. VI. bis zum 30. IX. 1965 arbeitete ich als Medizinal-Assistentin auf der Inneren Abteilung des Krankenhauses in Wissen a.d. Sieg.

Am 22. Mai 1966 habe ich in Griechenland den Dr. med. Paraskevas SERENES geheiratet.

